Minerva

Evidence-Based Medicine pour la première ligne

Sommaire février 2020 volume 19 n° 1

Analyses

- 4 mois de rifampicine ou 9 mois d'isoniazide dans le traitement de la tuberculose latente ?
  Alain Van Meerhaeghe 2

- Qualité de vie et fibrillation auriculaire symptomatique : ablation par cathéter ou thérapie médicamenteuse ?
  Alexandra Nunes de Sousa 6

Analyses brèves

- Rôle de l'ajout de l'alirocumab (anti PCSK9) à un traitement hypocholestérolémiant optimal après un syndrome coronarien aigu
  Jean-Paul Sculier 10

4 mois de rifampicine ou 9 mois d'isoniazide dans le traitement de la tuberculose latente ?

Référence
Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. N Engl J Med 2018;379:440-53.
DOI: 10.1056/NEJMoa1714283

Analyse de
Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité d'un régime de 4 mois de rifampicine (RIF) par rapport à un régime de 9 mois d'isoniazide (INH) en cas d'infection tuberculeuse latente chez les adultes.

Contexte

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé des objectifs ambitieux pour le monde entier et a adopté la stratégie « END TB » qui vise à réduire de 95% le nombre de décès dus à la tuberculose et de 90% l'incidence de la tuberculose, par rapport aux niveaux de 2015, d'ici 2035 (1). La prévention de la tuberculose active par le traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL) est une pierre angulaire de l'élimination de la maladie. En effet, non traités, les patients non-HIV ont un risque de 5 à 10% de développer une tuberculose active au cours de leur vie (2). On estime à l'heure actuelle qu'environ ¼ de la population mondiale présente une ITL (3).
Il va sans dire que la sécurité (primum non nocere) ainsi que l'adhérence doivent être les premières considérations dans l'évaluation de tout nouveau schéma thérapeutique pour le traitement de l'ITL. En 2016, une méta-analyse de 58 études incluant 748572 sujets a confirmé un taux d'achèvement du traitement de 60% (4). Quelques études observationnelles suggèrent un risque d'hépatotoxicité moindre et des taux d'adhérence thérapeutique supérieurs sous un régime de 4 mois de rifampicine versus 9 mois d'isoniazide (5,6). Afin de recueillir des données plus probantes, les auteurs de l'article analysé ici, ont entrepris un essai randomisé de phase 3, comparant les deux options thérapeutiques chez les adultes en termes d'efficacité, d'adhérence thérapeutique et d'effets indésirables.

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : adultes âgés d'au moins 18 ans avec une intradermoréaction à la tuberculine positive (induration ≥ 5 mm en cas de HIV ou susceptible d'entamer un traitement par anti-TNF α ; sinon ≥ 10 mm), un test IGRA (interferon-ɣ-release assay) positif, si le prestataire de soins recommandait un traitement avec l'isoniazide ou si suspicion de réactivation de tuberculose selon les critères ATS et Canadian TB standards ; avant la randomisation, évaluation médicale avec radiographie de thorax afin d'exclure une tuberculose active
- critères d'exclusion : contacts de cas de tuberculose connue pour être résistante à l'INH ou la RIF ; patients HIV sous agents anti-rétro viraux dont l'efficacité est diminuée sous RIF ; femmes enceintes ; tout traitement connu pour ses interactions avec INH ou RIF ; patients déjà sous chimioprophylaxie pour une ITL ; tuberculose active, antécédent d'allergie ou intolérance à l'INH ou à un antibiotique de la famille des rifamycines (rifabutine, rifampicine, rifapentine)
- inclusion de 6063 patients sur les 16907 patients évalués pour leur éligibilité potentielle ; 9 sites de recrutement ; inclusion des 847 patients de l'essai de phase 2 préalable car même méthodologie utilisée que dans l'essai de phase 3 ; soit 6910 patients en tout.

Protocole de l'étude

Etude multicentrique en protocole ouvert ; randomisation générée centralement par blocs de taille variable (2-8) stratifiés selon les centres, allocation 1 :1 ; sites : Australie, Bénin, Brésil, Canada, Ghana, Guinée, Indonésie, Arabie Saoudite et Corée du sud

- bras contrôle : INH 5mg/kg (max 300 mg/J) pour 9 mois (270 doses) plus pyridoxine
- bras d'intervention : RIF 10 mg/kg (max 600 mg/J) pour 4 mois (120 doses)
- suivi mensuel durant les deux premiers mois du traitement, ensuite suivi toutes les 8 semaines (au minimum)
- suivi en post-traitement (complet ou non) jusqu'à 28 mois après la randomisation
- l'achèvement du traitement a été considéré comme complet si au moins 80% des doses avaient été prises car le nombre total des doses prises est le déterminant clé dans la prévention de la tuberculose par l'INH (7)
- à chaque visite de suivi, recherche d'événements indésirables par questions et examen physique ; gradation des événements indésirables : de 1-5 selon la gravité de ceux-ci (5 étant le décès).

Mesure des résultats

- analyse préspécifiée en non-infériorité et en supériorité de la RIF vis-à-vis de l'INH
- le critère primaire : prévention de la tuberculose active endéans la période de 28 mois de suivi en post randomisation
- les critères secondaires : diagnostic clinique de tuberculose active par 100 personnes-année, effets indésirables de grade élevé (3-5 = sévères, menaçant la vie ou décès), le taux d'achèvement du traitement
- 6800 patients requis pour avoir une puissance statistique de 90% pour montrer la non-infériorité de la RIF par rapport à l'INH, et pour avoir une puissance d'au moins 80% pour montrer la supériorité de l'efficacité de la RIF (au niveau de $p < 0,05$)
- analyse per protocole (avec une marge de non-infériorité fixée à 0,75% sur 28 mois pour l'incidence cumulée) et en intention de traiter modifiée.

Résultats

- 5744 des 6063 patients randomisés dans cette étude de phase 3 (94,7%) ont complété les 28 mois de suivi
- lorsque l'on ajoute l'essai de phase 2 (même méthodologie), seuls 7,9% des patients dans la population en ITT modifiée n'ont pas terminé le suivi de 28 mois
- la différence dans les taux de tuberculoses actives confirmées (cultures positives) ou cliniquement suspectées en per protocole était de -0,02 cas par 100 personnes-année en faveur de la RIF, ce qui donne pour l'incidence cumulée sur 28 mois, avec IC à 95% de -0,77 à 0,68, soit sous la marge de non-infériorité préspécifiée
- dans la population analysée en intention de traiter modifiée, le taux de tuberculoses actives confirmées (cultures positives) ou cliniquement suspectées était comparable (0,10 cas par 100 personnes-année dans le bras RIF et 0,11 cas par 100 personnes-année dans le bras INH, avec IC à 95% de -0,54 à 0,51 pour la conversion en incidence cumulée sur 28 mois
- le taux d'achèvement de la chimioprophylaxie était significativement meilleur dans le bras RIF (78,8% versus 63,2% ; avec IC à 95% de 12,7 à 14,4 ; $p < 0,001$)
- en termes d'événements indésirables de grade 3-5 entrainant l'arrêt du traitement on note dans le bras RIF 1,6% et 2,7% dans le bras INH (-1,1%, avec IC à 95% de -1,8 à 0,4).
- en termes d'hépatotoxicité : 0,3% dans le bras RIF et 1,7% dans le bras INH, (-1,4%, avec IC à 95% de -1,8 à -0,9).

Conclusion des auteurs
Une chimioprophylaxie de 4 mois à base de rifampicine (600 mg/jour) est non inférieure à l'utilisation de 9 mois d'isoniazide (max 300 mg/j) dans le cadre de la prévention d'une tuberculose active. Le taux d'adhérence est significativement plus élevé dans le bras rifampicine et le taux d'événements indésirables de grade 3 à 5 significativement plus faible comparé à l'isoniazide.

Financement de l'étude
Institut canadien pour la recherche en santé et « Australian national health and Medical Research Council ».

Conflits d'intérêts des auteurs
Deux des 29 auteurs signalent avoir reçu des bourses provenant des institutions gouvernementales responsables du financement de l'étude. Pas d'autres liens d'intérêts signalés.

Discussion

Considérations sur la méthodologie
Parmi les 6859 sur 6910 participants inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée des deux essais (phase 2 et 3), 7,9% seulement n'ont pas terminé 28 mois de suivi. Ce nombre de participants permet d'atteindre une puissance statistique de 90% pour la mise en évidence de la non-infériorité et de 80% pour mettre en évidence la supériorité de la RIF.
Les forces de la méthodologie nous semblent être :

1. on rapporte 5 cas de tuberculose active dans chaque bras avec confirmation microbiologique dans 1 cas dans le bras INH et 3 dans le bras RIF » ; un biais d'observation (8) peut potentiellement exister en cas de diagnostic uniquement clinique mais retenons que cela ne représente que 4 cas dans le bras INH et 2 dans le bras RIF, résultats non significatifs
2. étude multicentrique (9 pays) ce qui augmente la validité externe
3. étude basée sur un échantillon populationnel de grande taille
4. taux de suivi élevé.

Les faiblesses de la méthodologie nous semblent être :

1. RCT en ouvert, seul le double insu permet de se prémunir du risque chez le patient de connaître la nature de son traitement et chez le médecin/l'évaluateur de modifier la qualité des soins, la surveillance des effets indésirables et l'évaluation des traitements ; cependant ce choix de dessin d'étude est en partie contrôlé par la randomisation, l'utilisation d'un critère de jugement primaire objectif et par l'existence d'un comité externe pour l'évaluation (9)
2. l'adhérence au traitement se base sur les dires des patients et le comptage des comprimés
3. le clinicien doit se souvenir au moment de la généralisation des résultats que la prévalence des HIV était faible : en effet un critère d'exclusion était HIV sous traitements anti-rétro viraux qui induisent une diminution de l'efficacité de la RIF
4. taux faible de tuberculose active dans la population ITL de l'essai qui ne représente peut-être pas la réalité des pays étudiés.

Interprétation des données
Cette RCT ajoute des données probantes aux études observationnelles qui suggéraient des bénéfices pour les régimes plus courts pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente (5,6). Notons également moins d'effets indésirables graves et moins d'hépato-toxicité dans le bras rifampicine.
28 mois de suivi est en relation avec le réel car, une fois infectée, la personne présente un risque plus élevé de développer une tuberculose au cours des deux premières années même si un risque supplémentaire peut persister toute la vie (10).

Conclusion de Minerva

Cette RCT multicentrique, en ouvert (open label), est de qualité méthodologique acceptable grâce à l'utilisation de critères de jugements objectifs et de l'intervention d'évaluateurs externes. Elle montre que 4 mois de rifampicine est non inférieur à 9 mois d'isoniazide. Au niveau des critères secondaires, on relève que l'adhérence thérapeutique est meilleure avec un traitement de 4 mois par rifampicine et que le profil de sécurité pour les effets indésirables graves favorise celle-ci.

Pour la pratique

L'OMS met à disposition des cliniciens une série de recommandations de prise en charge de la tuberculose latente (3).

Cette RCT confirme et renforce les données probantes provenant d'études observationnelles qui indiquaient que des schémas d'administration plus courts soit de rifampicine seule, soit de l'association rifapentine-isoniazide induisaient un avantage sur la monothérapie à l'isoniazide plus longue (5,6,11).

La chimioprophylaxie de 4 mois à base de rifampicine montre une efficacité non inférieure à la prise pendant 9 mois de l'isoniazide. Le bras sous rifampicine montre une meilleure adhérence thérapeutique et un profil de sécurité significativement meilleur. Dans la pratique quotidienne, ces deux derniers points (adhérence thérapeutique et profil de sécurité), jouent en faveur de la rifampicine.

L'isoniazide est toujours le premier choix chez les patients avec un antécédent d'intolérance aux rifamycines, d'interactions potentielles avec d'autres médicaments ou le fait que le patient a été exposé à une mycobactérie résistante à la rifampicine. Pour la chimioprophylaxie de l'ITL, un avis spécialisé semble rationnel.

Un dernier aspect à évaluer est le coût comparatif de ces approches. En Belgique, début 2020, le coût de la rifampicine à la dose de 600 mg /J pendant 120 jours est de 159,95 € dont 42,75 € à charge du patient et pour l'isoniazide à la dose de 300 mg/J pendant 270 jours de 165,06 € (entièrement remboursé).

Références

1. The END TB Strategy: report no. WHO/HTM/TB/2015.19. Geneva: World Health Organization, 2015. URL: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1
2. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, World Health Organization, 2018. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531235/. Date accessed: October 2019.
3. Latent Tuberculosis Infection (LTBI). Dynamed. URL: https://www.dynamed.com/condition/latent-tuberculosis-infection-ltbi. Date accessed : October 2019.
4. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2016;16:1269-78. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30216-X
5. Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. Arch Intern Med 2006;166:1863-70. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1863
6. Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, et al. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin. Chest 2006;130:1712-7. DOI: 10.1378/chest.130.6.1712
7. Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? Am Rev Respir Dis 1970;101:780-2. DOI: 10.1164/arrd.1970.101.5.780
8. Chevalier P. Le biais d'observation : importance du triple aveugle. MinervaF 2014:13(3):38.
9. Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. BMJ 2008;336:601-5. DOI: 10.1136/bmj.39465.451748.AD
10. Lillebaek T, Dirksen A, Baess I, et al. Molecular evidence of endogenous reactivation of Mycobacterium tuberculosis after 33 years of latent infection. J Infect Dis 2002;185:401-4. DOI: 10.1086/338342
11. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018:67:723-6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6725a5

Qualité de vie et fibrillation auriculaire symptomatique : ablation par cathéter ou thérapie médicamenteuse ?

Référence
Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1275-85. DOI:10.1001/jama.2019.0692

Analyse de
Alexandra Nunes de Sousa, médecin généraliste

Question clinique

Quel est l'effet de l'ablation par cathéter versus thérapie médicamenteuse sur la qualité de vie des patients ayant une fibrillation auriculaire symptomatique ?

Contexte

La place de l'ablation par cathéter dans le traitement de la fibrillation auriculaire reste à préciser. Dans la revue Minerva, cette approche a déjà été explorée dans deux analyses d'essais cliniques randomisés (1-4). De ces analyses ressort l'intérêt de proposer cette intervention en cas d'échec par le traitement antiarythmique médicamenteux. Le KCE arrivait déjà à la même conclusion dans un rapport de 2012 (5), étant donné la complexité de l'intervention, le risque de récidive et de complications et le coût associé à l'ablation par cathéter.
Cependant, si la morbimortalité ou les récidives sont des aspects souvent évalués, la qualité de vie offerte par ces différentes approches thérapeutiques est un domaine peu étudié, surtout à long terme. Or, dans un contexte où les patients souhaitent participer de façon plus active aux décisions concernant leur santé et bien-être, des informations relatives à la qualité de vie offerte par les différents traitements existants est indispensable. L'étude CABANA veut combler ce vide.

Résumé

Population étudiée

- étude multicentrique (126 centres dans 10 pays)
- critères d'inclusion : fibrillation auriculaire symptomatique, paroxystique (débutante ou sous-traitée) ou persistante, hommes et femmes âgés ≥ 65 ans ou < 65 ans si au moins un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral associé
- inclusion de 2204 sujets, médiane d'âge 68 ans, 63% d'hommes, dont 43% avec une fibrillation auriculaire paroxystique et 57% avec une fibrillation auriculaire persistante.

Protocole d'étude

Etude clinique randomisée, ouverte, groupe intervention versus traitement de référence, en groupes parallèles

- ablation par cathéter (n = 1108) avec technique laissée au choix de l'investigateur ; traitement médicamenteux (n = 1096) avec contrôle de fréquence ou de rythme selon le choix de l'investigateur
- durée de l'étude : 6,5 ans
- entretiens structurés et/ou questionnaires au début, à 3, 6 (pour des critères de jugement secondaires) et 12 mois puis tous les 12 mois par la suite.

Mesure des résultats

- co-critères de jugement primaires : qualité de vie évaluée par le score **Atrial Fibrillation Effect on Quality (AFEQT)** avec une différence cliniquement importante au niveau du patient si ≥ 5 points et le score **Mayo AF-Specific Symptom Inventory (MAFSI)** avec une

partie évaluant la fréquence des symptômes (différence cliniquement importante au niveau du patient si ≤ −1,6 point) et une autre partie évaluant la sévérité des symptômes (différence cliniquement importante au niveau du patient si ≤ −1,3 point)
- critères de jugement secondaires : qualité de vie évaluée par 6 autres échelles
- estimateur : différences moyennes ajustées avec les intervalles de confiance à 95%
- analyses en intention de traiter et analyses par protocole
- analyses de sensibilité selon la sévérité des symptômes notamment.

Résultats
- médiane de durée de suivi : 48,5 mois
- 90,1% des questionnaires prévus dans le protocole recueillis (soit 18436 questionnaires)
- 89% des patients ont terminé l'étude (soit 1968 patients)
- critères de jugement primaires :
  - qualité de vie évaluée par AFEQT Summary Score
    - à 12 mois, une différence moyenne ajustée supérieure de 5,3 points (avec IC à 95% de 3,7 à 6,9 ; p < 0,001) favorable au groupe soumis à l'ablation par cathéter a été observée
    - à la fin de 5 ans de suivi, une différence moyenne ajustée supérieure de 3,4 points (avec IC à 95% de 2,1 à 4,8 ; p < 0,001) a été observée également favorable au groupe soumis à l'ablation par cathéter
  - qualité de vie évaluée par MAFSI Frequency Score
    - à la fin de l'étude, score plus favorable au groupe soumis à l'ablation par cathéter avec une différence moyenne ajustée inférieure de -1,7 point (IC à 95% de -2,3 à -1,2 ; p < 0,001)
  - qualité de vie évaluée par MAFSI Severity Score
    - à la fin de l'étude, score plus favorable au groupe soumis à l'ablation par cathéter avec une différence moyenne ajustée inférieure de -1,5 point (IC à 95% de -2,0 à -1,1) ; p < 0,001)
- analyse de sensibilité : pas de changements significatifs.

Conclusion des auteurs
Les auteurs concluent que l'ablation par cathéter apporte un bénéfice clinique important et une amélioration significative de la qualité de vie par rapport à la thérapie médicamenteuse chez les patients présentant une fibrillation auriculaire symptomatique.

Financement de l'étude
National Heart, Lung, and Blood Institute, St Jude Foundation and Corporation, Biosense Webster Inc, Medtronic Inc, Boston Scientific Corporation, et Mayo Clinic.

Conflits d'intérêts des auteurs
5 auteurs ont reçu des financements et/ou sont consultants pour les firmes qui sponsorisent l'étude.

Discussion

Considérations sur la méthodologie
Cette étude contrôlée randomisée multicentrique présente quelques limites méthodologiques. La définition des traitements pour chaque groupe est assez large : l'ablation par cathéter est définie comme l'isolation des veines pulmonaires et éventuellement l'ablation d'autres foyers et le traitement médicamenteux englobe autant l'approche du contrôle de la fréquence que du contrôle du rythme. La randomisation est faite par bloc (taille de ceux-ci entre 2 et 4) et reste inconnue des investigateurs, par contre l'essai par la suite est en ouvert. Les critères de jugements, par leur définition, sont subjectifs, ils sont évalués en entretien ce qui peut prêter à des interprétations différentes selon les intervenants. Pour améliorer le recueil d'informations, les interviewers ont été formés et leur nombre limité : chaque coordinateur de centre réalisait les interviews de départs de son site, aidé par d'autres investigateurs

également formés pour certains entretiens de suivi par téléphone. Si le secret d'attribution était respecté pour ces investigateurs, ce n'était pas le cas pour les coordinateurs de centre. Un biais d'information ne peut être exclu. A noter également une proportion importante de patients sortis de l'étude (11%).
Les caractéristiques des patients ne montrent aucune différence significative entre les 2 groupes. Les groupes possèdent chacun un nombre important de patients (n > 1100) ce qui constitue le nombre minimum calculé a priori pour atteindre une puissance de 90% pour détecter une diminution de 30% d'un critère de jugement primaire composite incluant mortalité totale, AVC, hémorragie majeure ou arrêt cardiaque.

Interprétation des résultats
Les résultats des critères de jugement principaux sont clairement présentés et sont statistiquement significatifs. L'analyse des résultats a été réalisée en intention de traiter. Leur interprétation est cependant peu aisée. Premièrement, 9% des patients randomisés dans le groupe ablation par cathéter ne l'ont finalement pas subi et 28% des individus randomisés dans le groupe thérapie médicamenteuse ont finalement réalisé l'intervention (cross-over important). Deuxièmement, les investigateurs avaient le choix tant des techniques interventionnelles que médicamenteuses. Troisièmement, si les résultats sont statistiquement significatifs, les intervalles de confiance englobent les valeurs de seuil de pertinence clinique. Enfin, à 5 ans de suivi, seuls 30% des patients inclus répondent aux questionnaires AFEQT. Un autre élément à intégrer dans l'analyse des résultats de cette étude est la possibilité d'un biais d'information, déjà décrit.
Les auteurs ont réalisé une analyse par protocole pour évaluer la robustesse des résultats chez les patients ayant réellement subi une ablation par cathéter. Cette analyse a confirmé les résultats observés en analyse en intention de traiter. À 60 mois, les résultats sont renforcés : différence de 5,6 points avec un IC à 95% de 3,0 à 8,1 points.
Certains patients peuvent donc sentir de fortes améliorations concernant leur qualité de vie et d'autres très peu. Voilà pourquoi les auteurs ont aussi réalisé des analyses des répondants et trois analyses post hoc. Il en ressort que l'avantage de l'ablation par cathéter par rapport à la thérapie médicamenteuse serait plus important pour les patients les plus symptomatiques.
Une RCT de 2019, l'étude CAPTAF, qui analyse aussi la qualité de vie, renforce cette association (7). Les résultats d'autres études pilotes rapportés par les auteurs renforcent également ce constat. Cependant, ces études pilotes avaient utilisé d'autres échelles et se déroulaient sur un temps plus court. A noter également que la population incluse est assez spécifique. Ce sont majoritairement des hommes blancs entre 65 et 74 ans très symptomatiques (60% des patients étaient gravement symptomatiques) et atteints d'insuffisance cardiaque sévère. Cette sélectivité peut expliquer les résultats favorables car la littérature recommande souvent de réserver l'ablation par cathéter aux patients symptomatiques et ce, malgré un traitement médicamenteux optimal (5,6).
Evidemment, le choix thérapeutique prend en compte d'autres critères que la qualité de vie, comme la morbimortalité. Une autre publication de l'étude CABANA (8) reprend les mêmes groupes randomisés de patients et évalue la mortalité et le risque d'accident vasculaire cérébral, de saignement grave ou d'arrêt cardiaque. Les résultats ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes.

Conclusion de Minerva
Cette étude randomisée contrôlée avec quelques limites méthodologiques et d'interprétation difficile, montre, chez des patients avec une fibrillation auriculaire symptomatique, un bénéfice statistiquement significatif mais non cliniquement pertinent en termes de qualité de vie de l'ablation par cathéter versus traitement médicamenteux.

Pour la pratique
Le KCE (5), dans un rapport de 2012, réserve l'ablation par cathéter pour les patients avec une fibrillation auriculaire paroxystique, sans (ou avec une légère) cardiopathie et qui restent symptomatiques malgré un traitement médicamenteux adéquat. Un guide de NICE (6) abonde également dans ce sens. Effectivement, l'ablation par cathéter est une intervention complexe, avec un risque de

récidive important, des effets indésirables potentiellement graves et un coût élevé, ce qui limite son utilisation (5).
L'étude analysée ici montre une tendance à un bénéfice de la qualité de vie avec l'ablation par cathéter, les résultats étant plus solides pour les patients les plus symptomatiques. Les résultats renforcent donc les recommandations existantes. Dans un contexte où les patients souhaitent participer de façon plus active aux décisions concernant leur santé et leur bien-être, des informations relatives à la qualité de vie offerte par les différents traitements existants est indispensable. Ainsi, l'ablation par cathéter maintient sa place pour les patients souffrant d'une fibrillation auriculaire symptomatique malgré un traitement médicamenteux optimal.

Références

1. Delmotte P. Fibrillation auriculaire paroxystique : ablation par radiofréquence versus médicaments antiarythmiques. Minerva bref 15/06/2015.
2. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al; RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. JAMA 2014;311:692-700. DOI: 10.1001/jama.2014.467
3. Chevalier P. Ablation par cathéter en cas de fibrillation auriculaire avec insuffisance cardiaque ? Minerva bref 15/04/2019.
4. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med 2018;378:417-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1707855
5. Van Brabandt H, Neyt M, Devos C. L'ablation par cathéter de la fibrillation auriculaire. Synthèse. Health Techhnology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2012. KCE Report 184Bs. D/2012/10.273/58.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: management. NICE Pathways 2014.
7. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1059-68. DOI: 10.1001/jama.2019.0335
8. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1261-74. DOI: 10.1001/jama.2019.0693

Rôle de l'ajout de l'alirocumab (anti PCSK9) à un traitement hypocholestérolémiant optimal après un syndrome coronarien aigu

Référence
Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174

Analyse de
Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

L'alirocumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), enzyme impliquée dans la régulation des récepteurs hépatiques du LDL-cholestérol. Comme son analogue, l'évolocumab, il est proposé comme traitement de certaines pathologies liées à une hypercholestérolémie. Une étude randomisée (2) discutée dans Minerva en 2017 (1) a testé l'évolocumab chez des sujets présentant une pathologie cardiovasculaire athérosclérotique et un LDL-cholestérol d'au moins 70 mg/dl sous statine et autres médications cardiovasculaires. Elle a montré un bénéfice limité de l'ajout d'évolocumab par rapport au placebo en termes de morbidité cardiovasculaire mais sans effet significatif sur la mortalité (globale ou cardiovasculaire) sur une période d'étude médiane de 26 mois, peut-être encore trop limitée dans le temps que pour pouvoir montrer des résultats probants sur des critères de jugement forts. L'alirocumab n'a pas pu montrer jusqu'à présent une activité probante en prévention cardiovasculaire dans l'hypercholestérolémie (3), y compris dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (4).

L'alirocumab a été évalué dans un essai randomisé publié en 2018 (5) après un syndrome coronarien aigu (SCA) survenu chez des patients recevant un traitement par statine à haute intensité dans un contexte d'hypercholestérolémie persistante.
Cet essai, appelé « ODYSSEY OUTCOMES » (financé et conduit par Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals), teste l'hypothèse selon laquelle le traitement à l'alirocumab réduirait le risque d'événements cardiovasculaires ischémiques récurrents par rapport au placebo chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu de 1 à 12 mois avant l'inclusion et avec des taux de lipoprotéines athérogènes dépassant, malgré l'administration de statines à une dose d'intensité élevée (atorvastatine 40 à 80 mg/j une fois par jour, rosuvastatine 20 à 40 mg/j) ou à la dose maximale tolérée d'une de ces deux statines, les seuils suivants : LDL-cholestérol ≥ 70 mg/dl, non HDL-cholestérol ≥ 100 mg/dl ou apolipoprotéine B ≥ 80 mg/dl.
L'alirocumab a été débuté à la dose de 75 mg en sous-cutané toutes les deux semaines avec ajustement de la dose selon des algorithmes pour cibler un taux de cholestérol LDL de 25 à 50 mg/dl et pour éviter des taux soutenus inférieurs à 15 mg/dl.
Le critère de jugement principal était un critère composite de décès par cardiopathie coronarienne, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral ischémique mortel ou non fatal ou angor instable nécessitant une hospitalisation. Au total, 18924 patients ont été randomisés sur 1315 sites dans 57 pays : 9462 au groupe alirocumab et 9462 au groupe placebo. Le terme SCA désignait soit un infarctus du myocarde (chez 83,0% des patients), soit un angor instable (chez 16,8%). La plupart des patients (92,1%) se sont qualifiés avec un taux de cholestérol LDL ≥ 70 mg/dl ; la majorité des patients restants (7,2%) ne rencontraient que le critère du cholestérol non HDL. Le délai médian entre le SCA et la randomisation était de 2,6 mois.
Un événement du critère de jugement composite principal est survenu chez 903 patients (9,5%) du groupe alirocumab versus 1052 patients (11,1%) du groupe placebo, avec une probabilité respective à 4 ans de 12,5% versus 14,5% (risque relatif de 0,85 avec IC à 95% de 0,78 à 0,93 ; $p < 0,001$). Pour

prévenir la survenue d'un événement principal, 49 patients (avec IC à 95% de 28 à 164) devraient être traités pendant 4 ans. L'analyse des critères de jugement secondaires ne montre pas de diminution significative de la mortalité cardiovasculaire. Il n'y a pas eu de différence d'incidence d'effets indésirables entre les groupes alirocumab et placebo à l'exception de la réaction locale au site d'injection plus fréquente avec le traitement expérimental (3,8% vs 2,1%).
Les points suivants sont à soulever : il s'agit d'un sous-groupe très particulier de patients, à savoir celui qui garde un taux cholestérol LDL trop élevé sous traitement hypocholestérolémiant considéré comme optimal, l'effet clinique est assez modéré, l'étude a été réalisée avec la participation de nombreux centres disséminés sur toute la planète. À remarquer aussi que les analyses montrent que le bénéfice clinique est plus important si le taux de LDL-cholestérol est supérieur à 100 mg/dl au moment de l'inclusion. Les auteurs signalent également ne pas savoir si l'innocuité et l'efficacité de l'alirocumab ont été influencées par la stratégie d'ajustement de la dose en aveugle, conçue pour atténuer la survenue de taux très bas de cholestérol LDL. Prudents, ils reconnaissent que ni leur essai, ni l'essai FOURIER (2) avec l'évolocumab, ne peut prédire pleinement l'innocuité à long terme du traitement avec un anticorps monoclonal PCSK9.

Conclusion

Chez les patients ayant déjà présenté un syndrome coronarien aigu et chez lesquels les taux de lipides étaient supérieurs aux seuils spécifiés malgré l'administration d'atorvastatine ou de rosuvastatine à une dose d'intensité élevée ou à la dose maximale tolérée, le risque de décès par cardiopathie coronarienne, d'infarctus du myocarde non mortel, d'accident vasculaire cérébral ischémique mortel ou non, ou d'angor instable nécessitant une hospitalisation est plus faibles chez ceux qui ont été traités par alirocumab que chez ceux qui ont reçu un placebo. Ces avantages ont été observés avec une stratégie d'ajustement de la posologie de l'alirocumab visant un taux de cholestérol LDL compris entre 25 et 50 mg/dl tout en évitant des taux soutenus inférieurs à 15 mg/dl.

Pour la pratique

Dans les recommandations de pratique clinique de 2016 de la Société Européenne de cardiologie (6), basées sur un consensus d'experts, les inhibiteurs de PCSK9 comme l'alirocumab peuvent être pris en considération en cas de syndrome coronarien aigu pour faire baisser la cholestérolémie chez des patients avec un taux de cholestérol LDL restant trop élevé sous dose maximale tolérée de statine en association ou non avec de l'ézétimibe ou en cas d'intolérance aux statines. L'étude présentement analysée confirme les données préliminaires publiées avec ce médicament en 2015 (7). Il faut cependant bien garder à l'esprit que l'effet clinique est assez modéré, que l'étude a été réalisée avec la participation de nombreux centres disséminés sur toute la planète et surtout qu'il s'agit d'un sous-groupe très particulier de patients, à savoir celui qui garde un taux cholestérol LDL trop élevé sous traitement hypocholestérolémiant considéré comme optimal.

Références

1. Chevalier P. Intérêt de l'ajout de l'évolocumab (anti PCSK9) à une statine pour diminuer les évènements cardiovasculaires ? MinervaF 2017;16(9):231-5.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
3. Prescrire Rédaction. Alirocumab (Praluent). Un autre « mab » dans l'hypercholestérolémie sans efficacité clinique démontrée. Rev Prescrire 2016;36:331-4.
4. Prescrire Rédaction. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Alirocumab: toujours pas d'efficacité en prévention cardiovasculaire. Rev Prescrire 2018;38:288-9.

5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
6. Authors/Task Force Members, Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;253:281-344. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
7. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1489-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031